

3. Капелько В.И. // Кардиология. – 1991. – № 5. – С. 102 – 105.
4. Коркушко О.В., Мороз Г.Э., Гидзинская И.Н. // Кардиология. – 1992. – № 5. – С. 92 – 96.
5. Новиков В.Н., Самойлович Т.М. Диастолическая функция сердца и сердечная недостаточность. – СПб, 1996.
6. Соколов Е.И. Диабетическое сердце. – М., 2002.
7. Соколов Е.И., Заев А.П., Ольга Р.П. // Пробл. эндокринол. – 1996. – № 2. – С. 15 – 17.
8. Atherton J.J., Moore T.D., LeIs.S. // Lancet. – 1997. – Vol. 349. – P. 1720 – 1724.
9. Brutsaert D.L., Sys S. U. // J. Card. Fail. – 1997. – Vol. 3. – P. 225 – 242.
10. Mirsky I., Pasipoularides A. // Progr. Cardiovasc. Dis. – 1990. – Vol. 32. – P. 291–318.
11. Sys S.U., Gillebert T.C. // Curr. Opin. Cardiol. – 1992. – Vol. 7. – P. 381–388.

12. Tardif J.C., Rouleau J.L. // Can. J. Cardiol. – 1996. – Vol. 12. – P. 389 – 398.

Поступила 05.12.05.

DIASTOLIC CARDIAC FUNCTION IN PATIENTS WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS

M.Yu. Kondrachenko

Summary

Intracardiac circulation disturbances were studied in patients with type 1 diabetes mellitus. It was found that in these patients the most sensitive indicators of intracardiac circulation disturbances were the maximal rates of early and late peak of diastolic trans-mitral blood flow, the ratio of the maximal rate of early peak to the maximal rate of late peak of diastolic trans-mitral blood flow, and the time of isovolumetric relaxation of the myocardium.

УДК 616.127 – 005.4 – 085.224

ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫЕ И МЕМБРАНОКЛЕТОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ НЕБИВОЛОЛА И ТРИМЕТАЗИДИНА

Е.М. Южакова, Л.А. Лецинский, И.Р. Гайсин, А.Е. Галкина

Кафедра госпитальной терапии (зав. – проф. Н.И. Максимов) Ижевской государственной медицинской академии, Республиканская клиническая больница № 3 (главрач – докт.мед.наук Е.Г. Одиянков)

Термин «острый коронарный синдром» (ОКС) отсутствует в МКБ-10 (1995) и не является нозологической единицей. Однако в настоящее время понятие ОКС общепринято, поскольку позволяет лучше представлять патогенез острых форм ИБС и дает возможность начинать адекватное лечение без четкой верификации диагноза уже на догоспитальном этапе [2].

Рекомендации ВНОК «Лечение острого коронарного синдрома без стойких подъемов сегмента ST» (2001) основаны на соответствующих рекомендациях Европейского кардиологического общества (Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology, 2000) с использованием элементов Руководства Американского колледжа кардиологов / Американской ассоциации сердца (АСС/АНА) [1]. Терапевтическое воздействие при ОКС направлено прежде всего на быструю и качественную стабилизацию состояния больного, улучшение ближайшего и отдаленного прогнозов, уменьшение смертности от ИБС. Лечение ОКС без подъема сегмента ST предполагает антитромботическое лечение (нефракционированный гепарин или низ-

комолекулярный гепарин и аспирин) и антиишемическую терапию (β -адреноблокаторы, нитраты). Небиволол является β -блокатором третьего поколения и обладает высокой β_1 -селективностью, отличаясь от прочих препаратов этого класса непосредственным сосудорасширяющим эффектом за счет модулирующего действия в отношении высвобождения оксида азота (NO) эндотелием сосудов [7]. Дефицит NO в настоящее время рассматривается как ключевой фактор развития и прогрессирования ИБС [4]. Эндотелий через высвобождение сосудорасширяющих или сосудосуживающих факторов модулирует сократительную активность находящейся под ним гладкой мускулатуры сосудов, что и регистрируется УЗ-методиками [3, 5, 8]. В отличие от других β -блокаторов, небиволол способен вызывать эндотелийзависимую релаксацию коронарных артерий, обусловленную главным образом системой NO [10].

Современные представления о патофизиологических процессах в условиях ишемии основываются на важной роли клеточных мембран. Изменение структурно-функциональной организации мембран

связано, в частности, с дисбалансом в системе перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной защиты [9], активацией эндогенных фосфолипаз и сдвигами в фосфолипидном спектре [6]. Повреждение мембран кардиомиоцитов при ишемии ведет к прогрессирующему нарушению их метаболизма с отягчением клинической картины. Направленная коррекция свободнорадикального окисления липидов и стабилизация клеточных мембран является перспективным направлением в терапии ОКС. В этом смысле значительный интерес могут представлять опыт применения β -адреноблокатора небиволола и его комбинации с кардиоцитопротектором триметазидином в комплексной терапии ОКС и оценка их эффективности в аспекте коррекции выраженных при острой ишемии метаболических, мембраноклеточных нарушений.

Нами было обследовано 110 мужчин с ОКС без подъема сегмента ST на ЭКГ. Исследованием были охвачены больные с интенсивным ангинозным приступом, наличием ранее установленного диагноза ИБС без перенесенных ИМ, отсутствием на ЭКГ четкого подъема сегмента ST и формирования зубца Q, отсутствием высокого уровня биомаркеров (так называемый промежуточный риск при ОКС по классификации АСС/АНА). Все больные были разделены на 3 группы. В 1-ю группу сравнения вошли 35 человек (средний возраст – $53,1 \pm 3,4$ года), находившихся на базисной терапии (нитраты, гепарин, аспирин, β -блокатор атенолол). 39 человек 2-й группы (средний возраст – $53,8 \pm 2,4$ года) вместе с терапией нитратами, гепарином и аспирином получали кардиоселективный β -блокатор небиволол в суточной дозе 5 мг. В 3-й группе больных (36 человек, средний возраст – $52,4 \pm 3,1$ года) на фоне базисной терапии использовался небиволол в дозе 5 мг/сут и триметазидин по 1 таблетке (35 мг) 2 раза в день.

Анализ эффективности применявшихся комплексов терапии в каждой группе отдельно и в сравнении групп между собой проводился с помощью регистрации параметров инструментальных и лабораторных методов исследования. Для контроля гемодинамических параметров нами оценивалась эндотелийзависимая вазодилатация (ЭЗВД) – прирост диаметра плечевой артерии при УЗ-пробе с реактивной гиперемией (%). В норме опосредованная потоком

средняя дилатация плечевой артерии (ЭЗВД) составляет около 10% (от 8 до 11%). В течение 7–14 дней у всех больных с момента поступления в клинику исходно оценивалась ЭЗВД на УЗ-аппарате LOGIQ 400 MD/GE Medical Systems и Acuson 128 XP/10 с помощью линейного датчика 7 МГц. Для оценки мембраноклеточных эффектов препаратов контролировали уровень перекисного окисления липидов (ПОЛ) методом активированной хемилюминесценции и стабильность клеточных мембран (СКМ) по скорости перекисного гемолиза эритроцитов. Повторно больных обследовали через 3 месяца. В динамике оценивались те же параметры в каждой из групп.

Работа проводилась на основе информированного добровольного согласия больного. Определялись среднеарифметические показатели (M), стандартная ошибка (m), показатели достоверности по Стьюденту. Применялся корреляционный анализ с подсчетом коэффициента корреляции (r). Использовался тест Стьюдента для оценки значимости различий между данными исследования в различных группах. При $p < 0,05$ различия считались достоверными.

Исходно у всех больных ОКС без подъема сегмента ST имелись признаки эндотелиальной дисфункции. ЭЗВД была снижена (менее 5%) и существенных межгрупповых различий в показателях эндотелиальной функции зафиксировано не было. К концу лечения ЭЗВД у больных 1-й группы была также низкой ($6,3 \pm 0,6\%$) и изменилась недостоверно ($p > 0,05$). Во 2-й (небиволол) и в 3-й (небиволол и триметазидин) группах в процессе лечения отмечалось существенное улучшение функции эндотелия – ЭЗВД увеличилась с $4,6 \pm 0,5$ до $12,3 \pm 0,8\%$ во 2-й группе ($p < 0,001$; $p_{2-1} < 0,001$) и с $4,0 \pm 0,9$ до $15,1 \pm 1,4\%$ в 3-й ($p < 0,001$; $p_{3-1} < 0,001$). Применение триметазидина в сочетании с небивололом (3-я группа) не привело к значительному улучшению ЭЗВД в сравнении с данными 2-й группы ($p_{3-2} > 0,05$).

Уровень ПОЛ в первые дни развития ОКС достоверно превышал таковой у здоровых людей ($119,78 \pm 3,39$ имп/с) и существенно между группами не различался (см. табл.) Интенсификация свободнорадикального окисления фосфолипидов мембран характеризует степень ишемии сердечной мышцы. При проведении базисного лечения в группе сравнения нитратами, гепа-

Показатели ПОЛ и СКМ при динамическом наблюдении за больными с ОКС без подъема сегмента ST (M±m)

Показатели	1-я группа (основная)		2-я группа (небиволол)		3-я группа (небиволол, триметазидин)	
	до лечения	после лечения (3 мес)	до лечения	после лечения (3 мес)	до лечения	после лечения (3 мес)
ПОЛ, имп/с	187,3±6,7	168,2±1,4	197,1±7,4	147,0±6,2	188,9±3,3	137,9±2,1
p		<0,01		<0,001		<0,01
	$p_{2-1}>0,05$	$p_{2-1}<0,05$	$p_{3-2}>0,05$	$p_{3-2}>0,05$	$p_{3-1}>0,05$	$p_{3-1}<0,001$
СКМ, с	163,0±4,4	167,4±5,8	154,6±4,7	178,8±4,1	159,3±5,1	191,0±3,3
p		>0,05		<0,001		<0,001
	$p_{2-1}>0,05$	$p_{2-1}>0,05$	$p_{3-2}>0,05$	$p_{3-2}<0,05$	$p_{3-1}>0,05$	$p_{3-1}<0,001$

рином, аспирином и атенололом, направленного на предупреждение развития ишемического повреждения миокарда, наблюдалось достоверное снижение ПОЛ со 187,3±6,7 до 168,2±1,4 имп/с за трехмесячный период наблюдения ($p<0,01$). Включение в терапию небиволола также привело к существенному, но более эффективному снижению реакций ПОЛ со 197,1±7,4 до 147,0±6,2 имп/с ($p<0,001$), как и сочетание в лечебном комплексе его с триметазидином (средний уровень ПОЛ в 3-й группе снизился со 188,9±3,3 до 137,9±2,1 имп/с; $p<0,001$). В конце терапии (т. е. по истечении 3 месяцев наблюдения) уровень ПОЛ ни в одной из групп больных так и не достиг той величины, что наблюдалась у практически здоровых лиц. При сравнении антиоксидантных эффектов проведенной терапии в группах через 3 месяца выявилась следующая закономерность: достоверная разница между группой небиволола (2-я группа) и 1-й группой сравнения ($p_{2-1}<0,05$), еще большие различия при добавлении в комплекс лечения к небивололу триметазида ($p_{3-1}<0,001$) и отсутствие значительной разницы между 2 и 3-й группами ($p_{3-2}>0,05$). Таким образом, наибольшее снижение ПОЛ произошло в группе больных ОКС при использовании небиволола (2-я группа) и при сочетании его с триметазидином (3-я), что свидетельствует о выраженной антиоксидантной активности β -блокатора небиволола и 3-КАТ (карнитин ацилкарнитин транслоказа) ингибитора триметазида.

Высокий уровень продуктов ПОЛ, с одной стороны, – индикатор тяжести состояния больных, а с другой – фактор повреждения клеточных мембран и внутриклеточного обмена. Из таблицы видно, что ОКС без подъема сегмента ST сопровождался снижением стабильности клеточных мембран (СКМ). У здоровых людей СКМ со-

ставляла в среднем 181,06±6,28 с. Во всех группах существенной межгрупповой разницы в уровне СКМ в начале терапии не было ($p>0,05$). После курсового (3 мес) применения триметазида и/или небиволола (в группах 3 и 2) среднегрупповая СКМ соответствовала среднему уровню здоровых лиц, тогда как в группе сравнения она была существенно ниже. В 1-й группе в процессе лечения СКМ изменилась незначительно (на 2,7%), между тем как во 2-й возросла со 154,6±4,7 до 178,8±4,1 с ($p<0,001$), а в 3-й – со 159,3±5,1 до 191,0±3,3 с ($p<0,001$). При межгрупповом сравнении в конце лечения выявлено, что присоединение к лечению ОКС небиволола существенно не влияло на СКМ по сравнению с таковой в группе сравнения ($p_{2-1}>0,05$), в то время как включение в терапию ОКС триметазида (3-я группа) достоверно улучшило показатели СКМ по отношению ко 2-й группе ($p_{3-2}<0,05$) и еще более значительно – по отношению к 1-й ($p_{3-1}<0,001$), что является свидетельством эффективной цитопротекторной активности препарата.

При корреляционном анализе между показателями ЭЗВД и уровнем ПОЛ, ЭЗВД и величиной СКМ была выявлена достоверная обратная зависимость между ЭЗВД и уровнем ПОЛ во 2-й ($r = -0,789$) и 3-й ($r = -0,946$) группах. Определялась положительная корреляция между ЭЗВД и величиной СКМ с $r=0,747$ во 2-й и $r=0,866$ в 3-й группах.

ВЫВОДЫ

1. У больных ОКС без подъема сегмента ST группы промежуточного риска установлено отчетливое снижение эндотелий-зависимой вазодилатации. Небиволол, в отличие от атенолола, достоверно и значительно увеличивает эндотелийзависимую вазодилатацию. У триметазида отсут-

ствует способность самостоятельно вызывать эндотелийзависимую вазодилатацию или усиливать эффект небиволола.

2. ОКС без подъема сегмента ST сопровождается усилением свободнорадикального окисления липидов и дестабилизацией цитомембран. Выявлена прямая корреляция между величиной эндотелийзависимой вазодилатации и уровнем стабильности клеточных мембран и обратная – с показателем активности процессов перекисного окисления липидов. Небиволол обладает клинически выраженными антиоксидантными свойствами. Наиболее значительными мембранопротекторными свойствами при ОКС наделен триметазидин.

ЛИТЕРАТУРА

1. Всероссийское научное общество кардиологов. Лечение острого коронарного синдрома без стойких подъемов сегмента ST на ЭКГ. Российские рекомендации / Кардиология. – 2001. – № 10. – Прил. – С. 1–23.
2. Голиков А.П., Панкин О.А. // Кардиология. – 2000. – № 12. – С. 26–29.
3. Джурич Д., Стефанович Е., Тасич Н. и др. // Кардиология. – 2000. – № 11. – С. 24–27.

4. Иванова О.В., Соболева Г.Н., Карпов Ю.А. // Тер. арх. – 1997. – № 6. – С. 75–78.
5. Иванова О.В., Рогоза А.Н., Балахонова Т.В. и др. // Кардиология. – 1998. – № 3. – С. 37–41.
6. Мазур Е.С. Диагностическое и прогностическое значение уровня отдельных фракций фосфолипидов крови при инфаркте миокарда: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Тверь, 1995.
7. Маколкин В.И., Лазебник Л.Б., Манухина Е.Б., Александров А.А. // Кардиология. – 2001. – № 7. – С. 96–103.
8. Марцинкевич Г.И., Ким В.Н., Ковалев И.А. и др. // Кардиология. – 2000. – № 12. – С. 56–58.
9. Сыркин А.Л., Барсель В.А., Аллилуев И.Г. и др. // Клин. мед. – 1996. – № 3. – С. 24–27.
10. Gao Y., Nagao T., Bond R.A. et al. // Drug Investigation 3. – 1991. – Suppl. 1. – P. 118–119.

Поступила 17.02.05.

ENDOTHELIAL AND CELL-MEMBRANE EFFECTS OF NEBIVOLOL AND TRIMETAZIDINE

E.M. Yuzakova, L.A. Lecshinsky, I.R. Gaisin, A.E. Galkina

Summary

The effectiveness of nebivolol in combination with trimethazidine was studied in patients with acute coronary syndrome without ST elevation. It was found that nebivolol normalized the endothelium-dependent vasodilatation, while trimethazidine stabilized cell membranes in these patients.

УДК 616.12 – 008.331.1 – 08 – 039.73

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ФОЗИДА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

Ю.В. Канкасова, Н.И. Максимов

*Кафедра госпитальной терапии (зав. – проф. Н.И. Максимов)
Ижевской государственной медицинской академии*

Артериальная гипертензия (АГ) остается одной из наиболее актуальных проблем кардиологии в России и в мире, являясь одной из ведущих причин инвалидизации и смертности. Длительное повышение АД приводит к поражению органов мишеней. По данным Фремингемского исследования, наличие АГ в 2–4 раза повышает вероятность развития хронической сердечной недостаточности, острого нарушения мозгового кровообращения и хронической почечной недостаточности. В настоящее время требования к антигипертензивной терапии включают в себя не только снижение АД до целевого уровня, но и обеспечение протективного действия на органы мишени, что позволяет в большей степени снизить риск развития осложнений АГ.

Результаты многочисленных рандомизированных и популяционных исследований показывают, что нормализация АД при монотерапии достигается лишь у 9–30% пациентов. Применение же двух и более лекарственных средств увеличивает шансы нормализации и адекватного контроля за АД до 70–90% [1]. В связи с этим наиболее оправданным, с современной точки зрения, является подход к лечению АГ с помощью комбинации антигипертензивных средств. После опубликования результатов исследования HOT (Hypertension Optimal Treatment Study) [3] внимание врачей было привлечено к необходимости комбинированной терапии, что в последующем нашло свое отражение в международных рекомендациях по лечению АГ от 1999 г. и 2003 г.)